

DOI: 10.15690/onco.v6i1/1994

И.А. Замятина¹, Е.С. Бимбас¹, О.А. Львова^{1, 2}¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация

Оценка результатов лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области: когортное исследование

Разнообразие клинического течения сосудистых опухолей в челюстно-лицевой области ограничивает выбор метода и создает сложности в лечении. Предложенный авторами комбинированный метод лечения (склерозирование сосудов на фоне приема пропранолола) сочетает эффективность, малоинвазивность, сокращение сроков реабилитации и минимальные побочные явления. **Цель исследования** — повышение эффективности консервативного лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей раннего возраста путем комбинации метода склерозирования и приема пропранолола. **Методы.** В когортном исследовании проведена оценка результатов лечения 80 детей в возрасте от 2 мес до 2 лет с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области (МКБ-10: D18.0). Проведено сравнение результатов в 2 группах детей, которые лечились различными методами: комбинированным ($n=40$; основная группа: склерозирование и прием пропранолола) и монотерапией пропранололом ($n=40$; группа сравнения). Анализ данных, полученных в основной группе и группе сравнения пациентов в зависимости от способа лечения, привел к разработке критериев оценки результатов лечения: хороших (регресс сосудистых опухолей и отсутствие косметического дефекта), удовлетворительных (уменьшение сосудистых опухолей на 2/3 и более с сохранением косметического дефекта) и неудовлетворительных (грубый косметический дефект) по показателям изменения объема образования, диаметра питающих сосудов и значения линейной скорости кровотока. **Результаты.** При комбинированном лечении методом склерозирования с одновременным приемом пропранолола эффективность оказалась выше, чем при традиционных методах лечения: у детей из основной группы достигнут существенный регресс сосудистых опухолей челюстно-лицевой области по сравнению с группой сравнения — уменьшение объема опухоли, диаметра питающих сосудов и линейной скорости кровотока по данным УЗИ достигли нулевого значения через 6 мес от начала лечения — на 6 мес раньше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). **Заключение.** По результатам исследования продемонстрировано очевидное преимущество нашего метода над традиционным, что выразилось в сокращении сроков лечения и снижении риска и степени осложнений.

Ключевые слова: сосудистые опухоли, челюстно-лицевая область, дети, пропранолол, склерозирование.

(Для цитирования: Замятина И.А., Бимбас Е.С., Львова О.А. Оценка результатов лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области: когортное исследование. Онкопедиатрия. 2019;6(1):16–24. Doi: 10.15690/onco.v6i1/1994)

ОБОСНОВАНИЕ

Сосудистые опухоли (СО) челюстно-лицевой области (ЧЛО) у детей характеризуются высокой распространенностью в популяции [1–3] и низкой осведомленностью как врачей первичного педиатрического звена, так и стоматологов в вопросах оказания помощи пациентам (а именно: объема и своевременности применения диагностических методик первичной оценки и динамического наблюдения, а также применения средств, препятствующих дальнейшему росту опухолей). В настоящее время отсутствует комплексный и мультидисциплинарный подход к лечению больных СО [5–5]. Такие характеристики заболевания, как быстрый рост

опухоли, пенетрация подлежащих тканей, тяжелые функциональные и косметические нарушения, риск кровотечения, неизбежно приводят к снижению качества жизни ребенка [4, 7]. По данным литературы, к настоящему времени для лечения гемангиом у детей используют множество различных методов [8] — хирургический [9], лучевую терапию [9], гормонотерапию [10], криохирургию [12], лазерную деструкцию [13], СВЧ-деструкцию [14], эмболизацию и др. [15, 167].

В последнее десятилетие получил распространение способ лечения СО с использованием неселективного β -адреноблокатора пропранолола [17–18]. Пероральный прием пропранолола осуществлялся

терапией off-label (по показаниям), которая проводится с отступлениями от инструкции по применению препарата, в связи с чем родители подписывают информированное согласие на проведение такой формы лечения. Однако этот препарат имеет существенные побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия) [10], что ограничивает его применение, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела; кроме того, имеется необходимость длительного приема препарата для достижения устойчивого регресса СО, что может усугублять их тяжесть и увеличивать вероятность побочных эффектов [19, 27].

Несмотря на большой опыт наблюдения детей с СО ЧЛО, поиск новых методик лечения, которые сочетали бы высокую эффективность, малоинвазивность, сокращение сроков реабилитации и минимальные побочные реакции, остается актуальным.

Цель исследования — повышение эффективности консервативного лечения сосудистых опухолей челюстно-лицевой области у детей раннего возраста путем комбинации приема пропранолола и метода склерозирования.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты исследования были опубликованы ранее [22].

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с оценкой состояния во временных срезах через 1; 3; 6; 12 и 18 мес от начала лечения.

Условия проведения исследования

На базе консультативно-диагностической поликлиники детской городской клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга в период с 2015 по 2018 г.

Irina A. Zamyatina¹, Evgenia S. Bimbas¹, Olga A. Lvova^{1, 2}

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Evaluation of Treatment Outcomes in Children with Maxillofacial Vascular Tumors: Cohort Study

Background. The variety of the clinical features of vascular tumors in the maxillofacial area limits the choice of method and is able to make difficulties in the treatment. The combined method of treatment proposed by the authors (vascular sclerotherapy with concurrent propranolol intake) demonstrates high efficacy, lack of invasiveness, shortening the rehabilitation period and less side effects. **Objective.** The aim of the study was to increase the effectiveness of conservative treatment of vascular tumors of the maxillofacial area in young children by combining the method of sclerotherapy and taking propranolol. **Methods.** In a cohort study, the results of treatment of 80 children aged 2 months to 2 years with vascular tumors of the maxillofacial region (ICD-10: D18.0) were evaluated. A comparison was made of the results in 2 groups of children who were treated with different methods: combined ($n=40$; main group; sclerotherapy and taking propranolol) and propranolol monotherapy ($n=40$; comparison group). Analysis of the data obtained in the main group and the comparison group led to the development of the criteria for evaluating the treatment results: good (regression of vascular tumors and the absence of a cosmetic defect), satisfactory (reduction of vascular tumors by 2/3 or more with maintaining cosmetic defect) and unsatisfactory (gross cosmetic defect) in terms of changes in the volume of tumor, the diameter of the supply vessels and the values of the linear velocity of blood flow according to ultrasound data. **Results.** Subjects treated by the combined treatment had a significant regression of vascular tumors in the maxillofacial area compared with the comparison group: reduction of the tumor volume, diameter of the supply vessels and linear blood flow velocity according ultrasound data reached zero after 6 months from the start of combined treatment — 6 months earlier than in the comparison group ($p<0.001$). **Conclusion.** According to the results of the study, the advantage of the author's method over the traditional method was demonstrated, which resulted in a reduction in the duration of treatment, a decrease in the risk as well as in a degree of complications.

Key words: vascular tumors, maxillofacial area, children, propranolol, sclerotherapy.

(For citation: Irina A. Zamyatina, Evgenia S. Bimbas, Olga A. Lvova. Evaluation of Treatment Outcomes in Children with Maxillofacial Vascular Tumors: Cohort Study. *Onkopediatria*. 2019;6(1):16–24. Doi: 10.15690/onco.v6i1/1994)

обследованы и пролечены дети с СО ЧЛО, удовлетворяющие критериям включения и исключения. В зависимости от способа лечения пациенты были разделены на 2 группы — основную (ОГ) и сравнения (ГС).

Исследование проводилось с идентичной клинико-инструментальной оценкой состояния СО ЧЛО в обеих группах через 1; 3; 6; 12 и 18 мес от начала лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование

- пациенты с диагнозом по МКБ-10 «D18.0 Гемангиома любой локализации»: с единичными или множественными гемангиомами (более 2 независимых элементов) ЧЛО или других частей тела независимо от размеров; гемангиомами сложной анатомической локализации зева, миндалин, глотки, глазницы, век, языка, слизистой оболочки полости носа, слуховых проходов; быстро прогрессирующим ростом сосудистых опухолей (увеличение площади поражения в 1,5 раза за одну неделю) в фазу пролиферации (активного роста);
- возраст ребенка от 2 мес до 2 лет;
- масса тела ребенка на момент включения в исследование ≥ 2500 г;
- подписанное родителями и/или законными представителями пациента информированное добровольное согласие в отношении определенного вида медицинского вмешательства (склерозирования) и/или назначения пропранолола.

Критерии не включения пациентов в исследование

- врожденный порок сердца с противопоказанием для терапии β -адреноблокаторами;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени, зарегистрированная по электрокардиограмме (ЭКГ);
- брадикардия с урежением частоты сердечных сокращений на 30% и более по сравнению со средней возрастной нормой, зарегистрированная по ЭКГ;
- синдром слабости синусового узла, зарегистрированный по ЭКГ;
- снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка менее 50%), зарегистрированная по эхокардиограмме;
- синкопальные состояния неизвестной этиологии в анамнезе;
- снижение артериального давления на 25% и более по сравнению со средней возрастной нормой;
- уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л или выше 5,5 ммоль/л (по референтным значениям локальной биохимической лаборатории);
- бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам в анамнезе или на момент включения в исследование;

- острый обструктивный бронхит;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- метаболический ацидоз;
- прием гипогликемических препаратов;
- сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации;
- феохромоцитома;
- гиперчувствительность к пропранололу и/или другим β -адреноблокаторам;
- дети первых 2 нед жизни;
- масса тела до 2500 г на момент включения в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования

- отказ родителей от лечения;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения более 3 мес;
- отказ родителей соблюдать расписание процедур и режим приема препаратов, рекомендованных врачом.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Результаты лечения во всех группах оценивали по регрессу СО, который фиксировали визуально и по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Аппаратное исследование СО ЧЛО выполняли на ультразвуковых сканерах iU-22 (Philips, Голландия) с использованием датчиков линейного сканирования L 9-5, L 17-5 и L 15-7 io с диапазоном рабочих частот 5–17 МГц; Logio-5 (General Electric, США) с датчиком линейного сканирования L 10 с рабочей частотой 10 МГц. Исследования проводили в В-режиме цветового доплеровского и энергетического картирования, импульсно-волновой доплерографии, по результатам которой учитывали остановку роста и/или уменьшение размеров СО.

Подбор участников в группы

В ОГ ($n = 40$) применялся авторский способ лечения СО ЧЛО, включающий пероральный прием пропранолола в комбинации со склеротерапией [22, 23]. Начальная доза препарата составляла 0,5–1 мг/кг в сутки, разделенные на 3 приема, с дальнейшим повышением до 2 мг/кг в сутки в течение 3–4 нед. Назначение препарата проводилось совместно с кардиологом. Одновременно с пероральным приемом пропранолола проводились склерозирование СО по методике В. Агапова [24]: смесью ледяного 70% этилового спирта в 2% растворе лидокаина в соотношении 2:1. Количество склерозанта определялось площадью гемангиомы — по 0,1 мл спирта на 1 см² гемангиомы. После введения накладывали давящую повязку. Введение склерозирующего раствора проводилось 2–3 раза с интервалом 3–4 дня. Курс склерозирования повторяли 1 раз/мес до этапа регресса СО ЧЛО [24].

В ГС ($n=40$) применяли тот же способ лечения с использованием пропранолола по вышеуказанной схеме, но без этапа склерозирования.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Распределение значений гемодинамических показателей в исследуемых группах проводилось по данным УЗИ: фиксировались изменения диаметра питающих сосудов (мм), значения линейной скорости кровотока ($\text{см}^3/\text{сек}$), объем сосудистой опухоли (см^3).

Хорошим результатом считали полный регресс СО и отсутствие косметического дефекта; удовлетворительным — уменьшение СО более чем на 2/3 от первоначальных размеров с сохранением косметического дефекта; неудовлетворительным — продолжающийся рост образования или грубый косметический недостаток (под которым понимали резко выраженный и заметный при первом взгляде дефект или деформацию на лице больного [25]), который остался после регресса СО.

Методы измерения целевых показателей

Эффективность лечения оценивали через 1; 3; 6; 12 и 18 мес от начала лечения по изменению объема образования, диаметра питающих сосудов и значений линейной скорости кровотока по данным ультразвуковой доплерографии сосудов опухоли.

Статистические процедуры

Принцип расчета размера выборки

Сравнение дисперсий вариационного ряда ОГ и вариационных рядов ГС проведено методом параметрического критерия Фишера.

Проведен анализ выборок ОГ и ГС на соответствие нормальному закону распределения по асимметрии A и эксцессу E .

В табл. 1 приведены расчетные значения модулей асимметрии и эксцесса рядов ОГ и ГС.

Расчет дисперсии асимметрии и эксцесса произведем по формулам [26]:

$$D(A) = \frac{6(n-1)}{(n+1)(n+3)}, D(E) = \frac{24(n-2)(n-3)n}{(n-1)^2(n+3)(n+5)}$$

где n — объем выборочной совокупности ($n=40$).

Таблица 1. Значения модулей асимметрии и эксцесса рядов

Table 1. The values of the modules of asymmetry and kurtosis of series

Показатель	ОГ	ГС
Модуль асимметрии $ A $	0,4656	0,0030
Модуль эксцесса $ E $	0,5541	0,7683

Примечание. ОГ (основная группа) — лечение комбинированным методом, ГС (группа сравнения) — лечение пропранололом.

Note. OG (main group) — treatment by the combined method, GS (comparison group) — treatment with propranolol.

Дисперсия асимметрии составляет $D(A)=0,3274$, дисперсия эксцесса — $D(E)=0,4586$.

Результаты измерения можно считать нормально распределенными при выполнении следующих условий [26]:

$$|A| \leq 3\sqrt{D(A)} \\ |E| \leq 5\sqrt{D(E)}.$$

Для нашего случая это условие выполнялось для всех выборок: $|A| \leq 1,72$ и $|E| \leq 3,37$, следовательно, обе выборки соответствовали нормальному закону распределения, были приняты за однородные и могли участвовать в сравнении.

Методы статистического анализа данных

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA v. 13.3 (StatSoft Inc., США).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t -критерий Стьюдента, полученные значения оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (показателя до лечения и после лечения), использовали парный t -критерий Стьюдента, полученные значения сравнивали с критическими значениями. Изменения показателя признавали существенными при значении рассчитанного t выше критического.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (протокол № 126 от 16 июня 2015 г.).

В ходе обработки полученных данных вся информация о пациентах была деперсонифицирована.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика выборки исследования

Нами были оценены 2 группы: в ОГ ($n=40$) применялся авторский способ лечения СО ЧЛО, включающий пероральный прием пропранолола в комбинации со склеротерапией; в группе сравнения

Таблица 2. Характеристика групп исследования до начала исследования**Table 2.** Characteristics of study groups before the start of the study

Показатели	ОГ, n = 40	ГС, n = 40	p
Возраст, мес	8,9±3,9	8,9±2,67	0,660
Пол (девочки), абс. (%)	28 (70)	27 (67,5)	0,810

Примечание. ОГ (основная группа) — лечение комбинированным методом, ГС (группа сравнения) — лечение пропранололом.

Note. ОГ (main group) — treatment by the combined method, ГС (comparison group) — treatment with propranolol.

(n=40) применяли тот же способ лечения с использованием пропранолола по вышеуказанной схеме, но без этапа склерозирования.

Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов, независимо сроков гестации (табл. 2).

Основные результаты исследования

Проведена оценка изменения объема СО ЧЛО на этапах лечения по данным УЗИ (табл. 3).

При оценке динамики изменения диаметра питающих сосудов (по данным УЗИ) на этапах лечения получены следующие данные (табл. 4).

Таблица 3. Сравнение средних величин объема сосудистых опухолей челюстно-лицевой области в группах (см³)**Table 3.** Comparison of the average volume in maxillofacial vascular tumors in groups (cm³)

Сроки наблюдения, мес	ОГ, n = 40	ГС, n = 40
1	20,55±5,25	17,18±0,45
	p = 0,25	
3	1,45±0,07	8,6±0,37
	p = 0,52	
6	0	4,8±0,21
	p = 0,0001*	
12–18	0	1,6±0,10
	p = 0,00001*	

Примечание. ОГ (основная группа) — лечение комбинированным методом, ГС (группа сравнения) — лечение пропранололом; p — коэффициент Стьюдента при сравнении данных групп на соответствующем этапе лечения; * — p ≤ 0,05.

Note. ОГ (main group) — treatment by the combined method, ГС (comparison group) — treatment with propranolol; p — Student coefficient when comparing the data of the group at the appropriate stage of treatment; * — p ≤ 0.05.

По данным УЗИ сосудистых опухолей нами также оценена скорость кровотока в СО ЧЛО (табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

В процессе лечения у 41 (50%) пациента из всех участвующих в исследовании детей наблюдались общие и местные осложнения.

Общесоматические осложнения наблюдались в обеих группах исследования, но в ОГ осложнения проявлялись реже: у 4 человек (10%) против 22 (55%) в ГС. Диарея, беспокойство отмечались только в ГС у 2 детей (5%), что расценивалось как реакция на начало введения препарата, при этом все симптомы наблюдались в первые недели, а затем самостоятельно купировались. Транзиторное, изолированное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 1,5 раза от верхней границы референтного значения локальной лаборатории наблюдалось в ОГ у 4 пациентов (10% случаев), а в ГС — у 16 (40%), что предполагает влияние препарата на гепатоциты печени. Применение урсодезоксихолевой кислоты курсами по 1,5–2 мес 2–3 раза/год привело к нормализации АСТ, в этот период лечение пропранололом не прекращалось.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечена умеренная брадикардия у 19 (47,5%) детей, снижение частоты сердечных сокращений в среднем достигало 76 уд./мин, что потребовало корректировки дозы препарата. Снижение артериального

Таблица 4. Динамика изменения диаметра питающих сосудов на этапах наблюдения, мм**Table 4.** Dynamics of changes in the diameter of the supply vessels at the stages of observation, mm

Сроки наблюдения, мес	Диаметр питающих сосудов	
	ОГ (n = 40)	ГС (n = 40)
До начала лечения	1,19±0,13	1,01±0,11
	p = 0,29	
1	1,01±0,11	0,9±0,16
	p = 0,14	
3	0,50±0,11	0,78±0,15
	p = 0,00000*	
6	0±0	0,55±0,15
	p = 0,001*	
12–18	0±0	0,18±0,06
	p = 0,00000*	

Примечание. ОГ (основная группа) — лечение комбинированным методом, ГС (группа сравнения) — лечение пропранололом; p — коэффициент Стьюдента при сравнении данных групп на соответствующем этапе лечения; * — p ≤ 0,05.

Note. ОГ (main group) — treatment by the combined method, ГС (comparison group) — treatment with propranolol; p — Student coefficient when comparing the data of the group at the appropriate stage of treatment; * — p ≤ 0.05.

Таблица 5. Результаты сравнения изменения скорости кровотока по данным УЗИ в питающих сосудах на этапах наблюдения, см/с

Table 5. The results of the comparison of changes in blood flow velocity in the supply vessels at the stages of observation, cm/s

Сроки наблюдения, мес	ОГ (n = 40)	ГС (n = 40)
1	15,5±3,9	17,8±2,8
	$p = 0,63$	
3	1,45±0,45	8,9±2,27
	$p = 0,001^*$	
6	0	4,8±1,3
	$p = 0,0004^*$	
12–18	0	1,6±0,66
	$p = 0,01^*$	

Примечание. ОГ (основная группа) — лечение комбинированным методом, ГС (группа сравнения) — лечение пропранололом; p — коэффициент Стьюдента при сравнении данных групп на соответствующем этапе лечения; * — $p \leq 0,05$.

Note. OG (main group) — treatment by the combined method, GS (comparison group) — treatment with propranolol; p — Student coefficient when comparing the data of the group at the appropriate stage of treatment; * — $p \leq 0.05$.

давления (АД) до $78,25 \pm 2,09$ мм рт.ст. с последующим возвращением показателя к норме выявлено у 6 (15%) пациентов. Эпизоды вялости ребенка регистрировались в 2 (5%) случаях, что связано с низким системным артериальным давлением, которое регистрировалось до начала лечения. Нами отмечено, что после достижения эффективной дозы пропранолола гемодинамика в течение месяца стабилизировалась, достигая исходного уровня.

В 1 (2,5%) случае была отмечена гипергликемия ($6,3$ ммоль/л): пациенту проведено обследование в отделении эндокринологии; гипергликемия охарактеризована как не требующая коррекции, терапия пропранололом продолжена. При последующих измерениях гипергликемия у указанного пациента сохранялась; уровень глюкозы остался в прежних значениях, роста показателей не отмечено.

Малое количество общих осложнений в ОГ мы связываем с медленным наращиванием дозы пропранолола (3–4 нед вместо 2 нед) и сокращением времени лечения благодаря применению местного метода.

Местные осложнения наблюдались только в группе ОГ, при этом самым частым было формирование грубого гипертрофического рубца на месте сосудистого образования: подобный исход наблюдался в 3 (7,5%) случаях. Эрозирование и изъязвление поверхности гемангиомы после лечения наблюдалось только у 1 (2,5%) пациента. На 2–3-и сут после процедуры появлялись эрозии, которые затем покрывались сухой коркой в сроки

от 3 до 7 сут. Эпителизация эрозий происходила в большинстве случаев на 7–8-е сут.

Таким образом, в ОГ осложнения носили в основном местный характер и встречались в единичных случаях, тогда как в ГС осложнения зафиксированы у половины пациентов.

Значимость показателей осложнений (p) при поочередном сравнении ОГ с ГС составила $<0,05$, т.е. небольшой объем независимых выборок, изученных в исследовании, не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность. Этот факт говорит о том, что данные осложнения невозможно спрогнозировать во время лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Обнаружено, что при выборе метода лечения пациентов с СО ЧЛО необходимо учитывать гемодинамические характеристики (по данным УЗИ) опухоли, поскольку монотерапия пропранололом может быть недостаточно эффективна, и комбинация приема пропранолола и склерозирования может стать вариантом лечения для определенной группы детей. Применение нашего метода сокращает сроки выздоровления, снижает частоту осложнений, позволяет получить хорошие функциональные и эстетические результаты. Лечение с применением предложенного метода возможно проводить в амбулаторных условиях либо в условиях дневного стационара.

Обсуждение основного результата исследования

Отсутствие стандарта оказания помощи детям с сосудистыми опухолями представляет собой актуальную проблему детской челюстно-лицевой хирургии [6, 8, 11]. Локализация 50–80% сосудистых опухолей на лице и волосистой части головы нередко приводит к косметологическим проблемам у ребенка, и делает данную проблему с возрастом социально значимой [7, 19].

В лечении детей с сосудистыми опухолями применяют более 50 методов, среди которых традиционно используют склерозирующую терапию [9]. Недостатками данного метода являются необходимость повторного применения (до 10 сеансов), его болезненность, риск инфицирования участков, подвергшихся обработке [14]. Кроме того, образование грубых рубцов после лечения диктует необходимость использования дополнительных методик (лазерной и криотерапии) в дальнейшем.

За последнее десятилетие стали широко применять системный метод: назначение пациентам неселективного β -адреноблокатора пропранолола [7, 13, 20]. Механизм действия препарата основан на вазодилатации, ингибировании ангиогенеза и индукции апоптоза, что, как полагают, и приводит к приостановке роста опухоли и сокращению ее размеров. Однако этот препарат имеет существен-

ные побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия), что ограничивает его применение в детской практике, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела. Кроме того, достижение полного регресса сосудистого образования возможно только при достаточно длительном приеме препарата [15, 21, 27].—Именно поэтому поиск новых методик лечения, которые сочетали бы высокую эффективность, малую инвазивность, сокращение сроков реабилитации и минимальные побочные реакции, остается актуальным.

По результатам нашего исследования, группа детей раннего возраста с единичными и множественными СО ЧЛО, которые получали лечение методом склерозирования в комбинации с приемом пропранолола по предложенной методике, продемонстрировала преимущества над традиционными методами лечения, а именно был достигнут существенный регресс объема СО (в 2,5 раза) по сравнению с группой сравнения (монотерапия пропранололом): прекращение роста СО, снижение интенсивности цвета и плотности образований. Согласно данным УЗИ, зарегистрировано уменьшение диаметра питающих сосудов и скорости кровотока и их раннее достижение нулевого значения у участников группы, получивших комбинированное лечение. Предложенный в статье метод продемонстрировал сокращение сроков лечения в 2 раза, меньшую частоту и выраженность осложнений.

Общесоматические осложнения при использовании комбинированного метода наблюдались в 5,5 раз реже, чем при лечении пропранололом.

У детей, получавших комбинированное лечение, в 100% случаев наступил полный регресс образования с замещением на соединительную ткань. При монотерапии пропранололом в 31,25% случаев детям потребовались дополнительные вмешательства — лазерная терапия и криодеструкция опухоли.

Для детей старше 2 мес жизни с СО нами впервые был усовершенствован и апробирован новый алгоритм лечения СО в амбулаторных условиях. Отсутствие стационарного этапа лечения, возможность амбулаторного мониторинга ЭКГ, АД, биохимических параметров крови, а также связь с кардиологом по телефону позволили находиться ребенку и матери в привычных условиях, сократить количество инструментальных обследований, минимизировать побочные реакции за счет постепенного — в течение 3–4 нед — повышения дозы пропранолола.

Ограничения исследования

В исследование включена группа детей раннего возраста, что ограничивает распространение полученных результатов на все случаи СО ЧЛО у детей во всех возрастных периодах.

Также нами проводилось лечение СО только в области ЧЛО; использование данного метода лечения в других анатомических областях требует дальнейшего исследования эффективности и безопасности методики.

Небольшой объем независимых выборок, изученных в исследовании, не позволяет уверенно перенести полученные результаты на генеральную совокупность всех пациентов с СО ЧЛО. Однако при соблюдении четких критериев включения, исключения и невключения, а также протокола ведения, нам видится перспективным применение этого метода лечения в связи с его достаточно высокой эффективностью, малой инвазивностью, сокращенными сроками реабилитации и минимальными побочными явлениями.

Интерпретация результатов исследования

Для доказательства эффективности лечения авторским способом мы использовали данные клинических и инструментальных методов. Зафиксированы клинические различия, а также скорость регресса СО ЧЛО в группах ОГ и ГС на этапах лечения (по данным УЗИ).

Как видно из табл. 3, до начала лечения дети обеих групп имели сопоставимый объем СО ЧЛО (эмпирический коэффициент Фишера равен 1,2). Через 1 мес в ОГ объем СО уменьшился более выражено (на 24%), чем в ГС (на 17%). Через 6 мес средний объем патологического очага достиг в ОГ нулевого значения. У участников ГС инволюция СО проходила медленнее: к 6-му мес лечения средний объем опухоли уменьшился всего на 60%, а нулевого значения достиг только к 18 мес.

Важным критерием эффективности любого метода лечения СО является его способность останавливать рост образования. В нашем исследовании мы использовали для оценки изменение диаметра питающих сосудов и значения линейной скорости кровотока. Нами зафиксировано уменьшение диаметра питающих сосудов в 2,5 раза в ОГ через 3 мес от начала лечения, в 1,3 раза — в ГС. Нулевое значение было достигнуто в ОГ через 6 мес, в ГС — через 18 (см. табл. 4, 5).

Сравнение скорости кровотока питающих сосудов по данным УЗИ показало, что в ОГ и ГС через 1 мес этот параметр снизился в 2 раза (см. табл. 5); через 3 мес скорость кровотока в ОГ уменьшилась на 95% от первоначального и достигла нулевого значения к 6-му мес, тогда как в ГС отмечалась торпидная регистрация показателей скорости кровотока. Анализ динамики изменения скорости кровотока показывает, что методы, применяемые для лечения в группе ОГ, приводят к регрессу сосудистого образования уже к 6-му мес лечения, в то время как в ГС подобный результат достигается к 18-му мес.

Оценка эффективности лечения проведена также по показателю завершенности. Полный регресс образования с замещением на соединительную ткань получен у участников ОГ в 97,5% случаев (у 39), т.е. у пациентов констатировано полное выздоровление. В ГС хороший результат был достигнут в 70% (у 28), в 27,5% (у 11) после лечения сохранялся сосудистый рисунок в виде резидуальных телеангиоэктазий. Для лучшего косметического и клинического

эффекта потребовались дополнительные методы локального воздействия — крио- или лазерная деструкция.

Таким образом, комбинация склерозирования и приема пропранолола позволяет в более короткие сроки (в 2,5 раза), уменьшить диаметр питающих сосудов, скорость кровотока и объем СО, что позволяет говорить о более выраженном эффекте авторского комбинированного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения группы детей раннего возраста с единичными и множественными СО ЧЛО, которые получали комбинированное лечение (методом склерозирования с одновременным приемом пропранолола по авторской методике), продемонстрировали преимущество над традиционными (часто используемыми) методами лечения: достигнуты существенный регресс объема СО по сравнению с группой сравнения (монотерапия пропранололом), прекращение роста СО, снижение интенсивности цвета и плотности образований. Согласно данным УЗИ, уменьшение диаметра питающих сосудов и скорости кровотока и их раннее достижение нулевого значения у участников группы, получивших комбинированное лечение, позволяет говорить о более выраженном эффекте авторского метода. Предложенный

метод привел к сокращению сроков лечения в 2 раза, меньшей частоте и выраженности осложнений.

На основании данных, полученных в ходе исследования, предложенный метод лечения запатентован (патент на изобретение РФ № 2615284 получен 04.04.2017).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность за сотрудничество и поддержку специалистам и руководству МАУ «Детская городская клиническая больница № 9» г. Екатеринбурга, где было проведено исследование, и Уральскому государственному медицинскому университету за оказанную помощь.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr.* 2012;161:240–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.052.
2. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26:156–162. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01214.x.
3. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168–173. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x.
4. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. / Под ред. проф. А.А. Кулакова, проф. Т.Г. Робустовой, проф. А.И. Неробеева. Гл. 23. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — С. 598. [*Rukovodstvo po khirurgicheskoy stomatologii i chelyustno-litsevoj khirurgii.* Ed by prof. AA. Kulakov, TG. Robustova, AI. Nerobeev. Gl. 23. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. p. 598. (In Russ).]
5. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии. — М., 1999. — С. 100–101. [Shkol'nikova MA. *Zhizneugrozhayushchie aritmii.* Moscow; 1999. pp. 100–101. (In Russ).]
6. Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr.* 2010;52(5):450–456.
7. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мыльников А.А., и др. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом пропранололом // *Международный медицинский журнал.* — 2012. — №2. — С. 94–103. [Polyaev YuA, Postnikov SS, Mylnikov AA, et al. New opportunities in the treatment of infantile hemangiomas with propranolol. *Int Med J.* 2012;(2):94–103. (In Russ).]
8. Буторина А.В., Шафранов В.В. К вопросу о выборе метода лечения гемангиом у детей. В сб.: 50 лет детской хирургии Томской области. — Томск; 1996. — С. 44–47. [Butorina AV, Shafranov VV. *K voprosu o vybere metoda lecheniya gemangiom u detei.* In: 50 let detskoi khirurgii Tomskoi oblasti: Sbornik nauchnykh trudov. Tomsk; 1996. pp. 44–47. (In Russ).]
9. Буторина А.В., Поляев Ю.А. Новые технологии в лечении гемангиом кожи у детей // *Детская больница.* — 2001. — №1. — С. 44–48. [Butorina AV, Polyaev YuA. *Novye tekhnologii v lechenii gemangiom kozhi u detei.* *Detskaya bol'nitsa.* 2001;(1):44–48. (In Russ).]
10. Подляшук Е.Л. Лучевое лечение гемангиом наружных покровов у детей // *Радиология — практика.* — 2008. — №1. — С. 41–47. [Podlyashuk EL. *Luchevoe lechenie gemangiom naruzhnykh pokrovov u detei.* *Radiologiya – praktika.* 2008;(1):41–47. (In Russ).]
11. Рогинский В.В., Репина Э.А., Котлукова Н.П., и соавт. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (так называемыми детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и результаты собственных исследований // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2013. — №1. — С. 84–90. [Roginsky VV, Repina EA, Kotlukova NP, et al. *Tactics of treatment of children with vascular hyperplasia (so-called children and congenital hemangiomas) in the maxillofacial area:*

- a review of the literature and the results of their own research. *Pediatrics*. 2013;(1):84–90. (In Russ).]
12. Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Страшок А.И., и др. Инновационные технологии в лечении гемангиом у детей // *Дитячий лікар*. — 2013. — №3. — С. 5–9. [Senatorova AS, Gonchar' MA, Strashok AI, et al. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii gemangiom u detei. *Dityachii likar*. 2013;(3):5–9. (In Russ).]
 13. Brooks M. For propranolol in infantile hemangioma, only 'provisional' guidelines available. *Medscape medical News* [Dec. 24, 2012]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/776692>. Ссылка активна на 08.01.2013.
 14. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):477–493. doi: 10.1067/mjd.2003.200.
 15. Drolet BF, Frommelt PC, Chamlin SL. Invitation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of consensus conference. *Pediatrics*. 2012;131:128–140. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
 16. Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma — a systematic review. *Eye (Lond)*. 2011;25(10):1277–1283. doi: 10.1038/eye.2011.164.
 17. Kim LH, Hogeling M, Wargon O, et al. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):759–763. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.01.012.
 18. Oak SN, Kaveen V. Management of hemangioma in children. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2006;72:114. doi: 10.4103/0378-6323.19709.
 19. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):269–274. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09848.x.
 20. Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Тимофеева М.Ю., и соавт. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т.91. — №6. — С. 60–64. [Kotlukova NP, Roginskii VV, Timofeeva MYu, et al. Novyi vzglyad na lechenie infantil'nykh gemangiom (sosudistyykh giperplazii). *Pediatrics*. 2012;91(6):60–64. (In Russ).]
 21. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Рехвиашвили М.Г., и др. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4. — С. 46–50. [Kuchеров Yul, Zhirkova YuV, Rekhviashvili MG, et al. Use of propranolol for treating complicated hemangioma in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(4):46–50. (In Russ).]
 22. Замятина И.А., Бимбас Е.С., Вольхина В.Н. Опыт лечения детей с сосудистыми опухолями челюстно-лицевой области // *Проблемы стоматологии*. — 2018. — №4. — С. 82–86. [Zamyatina IA, Bimbases ES, Volkhina VN. Experience in the treatment of children with vascular tumors of the maxillofacial area. *Actual Problems Dentistry*. 2018;(4):82–86. (In Russ).] doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-4-82-86.
 23. Патент РФ на изобретение RU 2615284C2. Замятина И.А., Вольхина В.Н. Способ лечения инфантильных гемангиом челюстно-лицевой области у детей. [Patent RUS № 2615284C2. Zamyatina IA, Vol'khina VN. Spособ lecheniya infantil'nykh gemangiom chelyustno-litsevoj oblasti u detej. (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2615284C2_20170404. Ссылка активна на 13.01.2019.
 24. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. — М.: Медицинская литература; 2003. — 416 с. [Bernadskij Yul. Osnovy chelyustno-litsevoj hirurgii i hirurgicheskoy stomatologii. Moscow: Medicinskaya literature; 2003. 416 p. (In Russ).]
 25. Михельсон Н.М., Кручинский В.Г., и др. Косметические операции лица. / Под ред. проф. Н.В. Михельсона. — М.; 1965. — С. 13. [Mixel'son NM, Kruchinskij VG, i dr. Kosmeticheskie operacii licza. Ed by prof. NV Mixel'son. Moscow; 1965. p. 13. (In Russ).]
 26. Спирин А.А., Башина О.Э. Общая теория статистики. — М.: Финансы и статистика; 1995. — С. 101–123. [Spirin AA, Bashina OE. Obshhaya teoriya statistiki. Moscow: Finansy i statistika; 1995. pp. 101–123. (In Russ).]
 27. Leutt-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649–2651. doi: 10.1056/nejmc0708819.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Замятина Ирина Алексеевна, ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620000, Екатеринбург, ул. Бардина, д. 38/а, **тел.:** +7 (343) 240-35-38,

e-mail: dantist210@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7701-7845>

Бимбас Евгения Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620000, Екатеринбург, ул. Бардина, д. 38/а, **тел.:** +7 (343) 240-35-38,

e-mail: bimbases@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4122-2518>

Львова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Уральского государственного медицинского университета; ведущий научный сотрудник лаборатории нейротехнологий Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** olvova@bk.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>